

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004567

International filing date: 15 March 2005 (15.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-171549  
Filing date: 09 June 2004 (09.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 July 2005 (14.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 6 月 9 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 7 1 5 4 9

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 7 1 5 4 9

出 願 人  
Applicant(s): リンテック株式会社

2 0 0 5 年 6 月 2 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P04-1045  
【提出日】 平成16年 6月 9日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市南区辻7-7-3-2-306  
    【氏名】 野上 英志  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000102980  
    【氏名又は名称】 リンテック株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100108833  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 早川 裕司  
【代理人】  
    【識別番号】 100112830  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 鈴木 啓靖  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2004- 76321  
    【出願日】 平成16年 3月17日  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 088477  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0103904

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

薬物含有層と、前記薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層と、前記薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層とを有する薬剤の製造方法であって、下記工程（a）、（b）及び（c）を含む前記製造方法。

（a）熱可塑性高分子を基剤として含有する第一薬物含有層と、前記第一薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層とを有し、前記第一薬物含有層の他方の側が露出した第一中間体を準備する工程

（b）熱可塑性高分子を基剤として含有する第二薬物含有層と、前記第二薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層とを有し、前記第二薬物含有層の他方の側が露出した第二中間体を準備する工程

（c）前記第一中間体の前記第一薬物含有層と、前記第二中間体の前記第二薬物含有層とを熱融着させる工程

【請求項 2】

前記薬剤が経口投与剤であって、前記熱可塑性高分子が熱可塑性可食性高分子である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

前記熱可塑性可食性高分子が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体及びポリ酢酸ビニルからなる群より選択される 1 種又は 2 種以上の熱可塑性可食性高分子である請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

前記第一機能性層及び／又は前記第二機能性層が水膨潤性ゲル形成層である請求項 2 又は 3 記載の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬剤の製造方法

【技術分野】

【０００１】

本発明は、薬剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

経口投与剤は、薬物の苦味や渋味等による不快感、服薬による嘔気や嘔吐、服薬拒否等によって服薬コンプライアンスが低下する場合がある。

そのため、薬物含有層の両側に直接又は中間層を介して機能性層（ある機能を有する層）が積層された剤型の経口投与剤が開発されている。その具体例として、薬物含有層の両側に直接又は中間層を介して水膨潤性ゲル形成層が積層された経口投与剤が挙げられる（特許文献１）。

【０００３】

上記経口投与剤の水膨潤性ゲル形成層は、患者の口腔内において唾液により膨潤してゲル形成する。これにより、上記経口投与剤は、飲み込みやすい大きさ、形状、弾力、粘度等を有する剤形に変化するので、容易に服用することができるとともに、患者の気管に詰まる危険性が低下し、老人や乳幼児でも安全に服用することができる。また、唾液が少なく水膨潤性ゲル形成層が十分に膨潤及びゲル形成しない患者の場合には、少量の水とともに服用させたり、投与前に予め水に浸したりすることで同様の効果を発揮させることができる。このときに必要となる水は、錠剤、カプセル剤等の固形製剤を服用するときに必要な水と比べて非常に少量である。

【０００４】

また、上記経口投与剤は、薬物含有層の両側が水膨潤性ゲル形成層で覆われているので、薬物含有層に含有される薬物の味（例えば苦味、渋味）や臭いがマスキングされ、服薬コンプライアンスの低下を防止することができる。

【０００５】

さらに、上記経口投与剤をフィルム状製剤（シート状製剤）に加工することによって、製剤中の水分含有量を低く抑えることができるので、薬物（特に加水分解しやすい薬物）の安定性を向上させることができるとともに、取り扱いが容易となり、さらには包装コストの軽減を図ることができる。

【０００６】

さらに、上記経口投与剤は、薬物含有層と水膨潤性ゲル形成層とが別々の層として形成されているので、薬物含有層の薬物量が増加して薬物含有層のフィルム強度が低下しても、水膨潤性ゲル形成層にフィルム形成性を付与することによってフィルム状製剤全体としての強度を保持することができる。したがって、上記経口投与剤の薬物含有層には、投与量が微量な薬物から大量な薬物まで広範な種類の薬物や、フィルム強度の低下を招きやすい不溶性でかさ高い薬物を含有させることができる。

【０００７】

特許文献１には、上記経口投与剤の第一の製造方法として、次の製造方法が開示されている。プラスチックフィルム、台紙等の支持体上に、水膨潤性ゲル形成剤を含有する水膨潤性ゲル形成層形成液（溶媒は、例えば精製水）を塗布、噴霧等した後、乾燥させて水膨潤性ゲル形成層を形成する。次いで、水膨潤性ゲル形成層上に、薬物及び賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤を含有する薬物含有層形成液（溶媒は、例えばエタノール）を塗布、噴霧等した後、乾燥させて薬物含有層を形成する。次いで、薬物含有層上に、上記と同様にして水膨潤性ゲル形成層形成液を塗布、噴霧等した後、乾燥させて水膨潤性ゲル形成層を形成する。

【０００８】

また、特許文献１には、上記経口投与剤の第二の製造方法として、次の製造方法が開示されている。プラスチックフィルム、台紙等の支持体上に、上記と同様にして水膨潤性ゲル形成層を形成する。

ル形成層を形成した後、水膨潤性ゲル形成層上に、上記と同様にして薬物含有層を形成する。次いで、薬物含有層上に、加熱によって接着性を示す接着剤を含有する接着剤層形成液を塗布、噴霧等した後、乾燥させて接着剤層を形成する。こうして、支持体上に水膨潤性ゲル形成層、薬物含有層及び接着剤層が順次積層された中間体を製造し、2つの中間体の接着剤層同士を熱融着させる。

【特許文献1】国際公開W O 0 2 / 0 8 7 6 2 2号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、上記第一又は第二の製造方法において、薬物含有層上に塗布、噴霧等した水膨潤性ゲル形成層形成液又は接着剤層形成液は、薬物含有層及びその下に積層された水膨潤性ゲル形成層に浸透するので、薬物含有層上に塗布、噴霧等した水膨潤性ゲル形成層形成液又は接着剤層形成液の乾燥には長時間の加熱を要する。このため、上記第一又は第二の製造方法においては、長時間の加熱によって、薬物含有層中の薬物の不安定になるおそれがある。また、第二製造方法は第一製造方法よりも工程数が多い。工程数が増加すると、時間、労力、コスト等がその分増加してしまうため、工程数は出来る限り少ないことが望ましい。

【0010】

そこで、本発明は、薬物含有層と、薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層（例えば、水膨潤性ゲル形成層）と、薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層（例えば、水膨潤性ゲル形成層）とを有する薬剤の製造方法であって、薬物に対する加熱時間を出来る限り短くし、さらに薬剤の製造に要する工程数を出来る限り少なくした薬剤の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題を解決するために、本発明は、薬物含有層と、前記薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層と、前記薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層とを有する薬剤の製造方法であって、下記工程（a）、（b）及び（c）を含む前記製造方法を提供する。

（a）熱可塑性高分子を基剤として含有する第一薬物含有層と、前記第一薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層とを有し、前記第一薬物含有層の他方の側が露出した第一中間体を準備する工程

（b）熱可塑性高分子を基剤として含有する第二薬物含有層と、前記第二薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層とを有し、前記第二薬物含有層の他方の側が露出した第二中間体を準備する工程

（c）前記第一中間体の前記第一薬物含有層と、前記第二中間体の前記第二薬物含有層とを熱融着させる工程

【0012】

本発明の製造方法においては、一方の側に直接又は中間層を介して第一機能性層が積層された薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して第二機能性層を積層するにあたり、薬物含有層又はその上に積層された中間層上に第二機能性層形成液を塗布、噴霧等して乾燥させるのではなく、第一中間体の第一薬物含有層と第二中間体の第二薬物含有層とを熱融着させる。第一中間体の第一薬物含有層と第二中間体の第二薬物含有層との熱融着時に要する加熱時間は、薬物含有層又はその上に積層された中間層上へ塗布、噴霧等した第二機能性層形成液の乾燥時に要する加熱時間よりも短い。また、第一薬物含有層の形成時（第一薬物含有層形成液の乾燥時）に要する加熱時間及び第二薬物含有層の形成時（第二薬物含有層形成液の乾燥時）に要する加熱時間は、最終製造物である薬剤の薬物含有層を最初から1つの薬物含有層として形成する際に要する加熱時間よりも短い。したがって、本発明の製造方法によれば、第一薬物含有層及び第二薬物含有層中の薬物の安定性を確保することができる。

#### 【0013】

また、本発明の製造方法においては、第一薬物含有層及び第二薬物含有層に熱可塑性高分子を含有させているので、第一中間体と第二中間体とを熱融着させるにあたり、第一薬物含有層及び第二薬物含有層上への接着剤層の形成を行う必要がない。

#### 【0014】

本発明の製造方法の好ましい態様では、前記薬剤が経口投与剤であって、前記熱可塑性高分子が熱可塑性可食性高分子である。本態様において、前記熱可塑性可食性高分子が、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体及びポリ酢酸ビニルからなる群より選択される1種又は2種以上の熱可塑性可食性高分子であることが好ましい。また、本態様において、前記第一機能性層及び／又は前記第二機能性層が水膨潤性ゲル形成層であることが好ましい。

#### 【発明の効果】

#### 【0015】

本発明により、薬物含有層と、薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層（例えば、水膨潤性ゲル形成層）と、薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層（例えば、水膨潤性ゲル形成層）とを有する薬剤の製造方法であって、薬物に対する加熱時間を出来る限り短くし、さらに薬剤の製造に要する工程数を出来る限り少なくした薬剤の製造方法が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0016】

以下、本発明を図面に基づいて詳細に説明する。

図1は、本発明の製造方法の一実施形態を示す模式図である。

本実施形態に係る製造方法は、図1に示すように、薬物含有層3と、薬物含有層3の一方の側に直接積層された第一機能性層2aと、薬物含有層1の他方の側に直接積層された第二機能性層2bとからなる薬剤1の製造方法である。

#### 【0017】

薬剤1はフィルム状製剤であることが好ましい。フィルム状製剤に加工することによって、製剤中の水分含有量を低く抑えることができるので、水分を多量に含むゼリー状の製剤に比べ、製剤中に含有される薬物（特に加水分解しやすい薬物）の安定性を向上させることができる。また、製剤の取り扱いが容易となるとともに、包装コストの軽減を図ることができる。薬物含有層3の厚さは薬物含有量などに応じて適宜調節することができるが、薬剤1がフィルム状製剤である場合、薬物含有層3の厚さは0.1～1000 $\mu$ mであることが好ましく、10～200 $\mu$ mであることがさらに好ましい。薬物含有層3の厚さが0.1 $\mu$ m未満であると精度よくフィルム化することが困難となる（すなわち、薬物含有層3中の薬物量にバラツキが生じる）一方、薬物含有層3の厚さが1000 $\mu$ mを超えるとフィルムのコシが強くなり服用し難くなる。

#### 【0018】

薬剤1の種類は特に限定されるものではなく、その具体例としては、経口投与剤、口腔粘膜貼付剤等が挙げられる。

薬剤1は、図1に示すように、第一中間体11aと第二中間体11bとを熱融着させることにより製造される。

#### 【0019】

第一中間体11aは、図1に示すように、支持体4a上に直接積層された第一機能性層2aと、第一機能性層2a上に直接積層された第一薬物含有層3aとからなる。第一中間体11aにおいて、第一薬物含有層3aの一方の側には第一機能性層2aが積層されているが、他方の側は露出している。

#### 【0020】

第二中間体11bは、図1に示すように、支持体4b上に直接積層された第二機能性層2bと、第二機能性層2b上に直接積層された第二薬物含有層3bとからなる。第二中間体11bにおいて、第二薬物含有層3bの一方の側には第二機能性層3bが積層されてい

るが、他方の側は露出している。

#### 【0021】

第一中間体11aと第二中間体11bとを熱融着させる際には、図1に示すように、第一中間体11aの第一薬物含有層3aの露出した面と、第二中間体11bの第二薬物含有層3bの露出した面とを対向させ、第一薬物含有層3aと第二薬物含有層3bとを熱融着させる。

#### 【0022】

熱融着の条件は、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される熱可塑性高分子の種類に応じて適宜調節することができる。熱融着の際、温度は通常60～150℃、好ましくは90～120℃であり、圧力は通常0.1kgf/cm<sup>2</sup>以上、好ましくは0.5kgf/cm<sup>2</sup>以上であり、処理時間は0.1～5秒間、好ましくは0.5～3秒間である。

#### 【0023】

第一中間体11aは、図1に示すように、支持体4a上に第一機能性層2aを形成させた後、第一機能性層2a上に第一薬物含有層3aを形成させることにより製造することができる。また、第二中間体11bは、図1に示すように、支持体4b上に第二機能性層2bを形成させた後、第二機能性層2b上に第二薬物含有層3bを形成させることにより製造することができる。但し、第一中間体11a及び第二中間体11bの製造方法はこれに限定されるものではない。

#### 【0024】

支持体4a上への第一機能性層2aの形成は、例えば、第一機能性層の構成成分を含有する第一機能性層形成液を支持体4a上に塗布、噴霧等した後、乾燥させることにより行うことができる。支持体4a上に塗布、噴霧等する第一機能性層形成液の量は適宜調節することができる。第一機能性層形成液の溶媒は、溶質の種類に応じて適宜選択することができ、その具体例としては、精製水、エタノール等が挙げられる。乾燥温度は通常50～120℃、好ましくは60～90℃であり、乾燥時間は通常1～15分間、好ましくは1～10分間である。支持体4b上への第二機能性層2bの形成も同様に行うことができる。

#### 【0025】

第一機能性層2a上への第一薬物含有層3aの形成は、例えば、薬物含有層の構成成分を含有する薬物含有層形成液を第一機能性層2a上に塗布、噴霧等した後、乾燥させることにより行うことができる。第一機能性層2a上に塗布、噴霧等する薬物含有層形成液の量は適宜調節することができる。薬物含有層形成液の溶媒は、溶質の種類に応じて適宜選択することができ、その具体例としては、エタノール、酢酸エチル、トルエン、精製水等が挙げられる。乾燥温度は通常50～120℃、好ましくは60～90℃であり、乾燥時間は通常1～15分間、好ましくは1～10分間である。第二機能性層2b上への第二薬物含有層3bの形成も同様にして行うことができる。

#### 【0026】

支持体4a及び4bの種類は特に限定されるものではなく、その具体例としては、ポリエチレンテレフタレートフィルム、ポリプロピレンフィルム等の樹脂フィルム、又はグラシン紙、クレーコート紙、ラミネート紙（主にポリエチレンラミネート紙）等の紙を必要に応じてシリコン系剥離剤等で剥離処理したものが挙げられる。支持体4a及び4bは同一種類の支持体であってもよいし、異なる種類の支持体であってもよい。

#### 【0027】

第一機能性層2a及び第二機能性層2bは、所定の機能を有する層であり、その機能は特に限定されるものではない。第一機能性層2a及び第二機能性層2bは同一の機能を有していてもよいし、異なる機能を有していてもよい。薬剤1が経口投与剤である場合、第一機能性層2a及び／又は第二機能性層2bが水膨潤性ゲル形成層であることが好ましい。「水膨潤性ゲル形成層」とは、水膨潤性ゲル形成剤を含有し、水分により膨潤してゲルを形成し得る層を意味する。



#### 【0028】

第一機能性層2a及び第二機能性層2bの厚さは適宜調節することができる。第一機能性層2a及び／又は第二機能性層2bが水膨潤性ゲル形成層である場合、水膨潤性ゲル形成層の厚さは10～1000 $\mu$ mであることが好ましく、20～500 $\mu$ mであることがさらに好ましい。水膨潤性ゲル形成層の厚さが10 $\mu$ m未満であるとゲル形成が不十分となり、水膨潤性ゲル形成層による薬物の味及び／又は臭いのマスキングが不十分なものとなる一方、水膨潤性ゲル形成層の厚さが1000 $\mu$ mを超えると患者の口腔内に投与したときに唾液だけでは十分に膨潤してゲルを形成することができず、服用し難くなる。

#### 【0029】

水膨潤性ゲル形成層に含有される水膨潤性ゲル形成剤は、水分により膨潤してゲルを形成し得る限り、その種類は特に限定されるものではなく、架橋されたものであっても架橋されていないものであってもよい。水膨潤性ゲル形成剤の具体例としては、カルボキシビニルポリマー、デンプン及びその誘導体、寒天、アルギン酸、アラビノガラクトラン、ガラクトマンナン、セルロース及びその誘導体、カラゲーン、デキストラン、トラガカント、ゼラチン、ペクチン、ヒアルロン酸、ジェランガム、コラーゲン、カゼイン、キサンタンガム等が挙げられる。

#### 【0030】

これらの水膨潤性ゲル形成剤のうち、架橋化カルボキシビニルポリマーが好ましく、架橋化ポリアクリル酸が特に好ましい。架橋化カルボキシビニルポリマー、特に架橋化ポリアクリル酸は、フィルム形成剤のフィルム形成能に悪影響を及ぼさず、膨潤時に程よいゲル強度を示すことができる。

#### 【0031】

架橋化は、架橋される分子の種類に応じた架橋剤によって行うことができる。カルボキシビニルポリマーは、例えば、多価金属化合物によって架橋することができる。このような多価金属化合物の具体例としては、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、カリミョウバン、塩化鉄ミョウバン、アンモニウムミョウバン、硫酸第二鉄、水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウム、リン酸アルミニウム、クエン酸鉄、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化亜鉛、硫酸亜鉛等が挙げられる。

#### 【0032】

薬剤1がフィルム状製剤である場合、水膨潤性ゲル形成層をフィルム状とする必要があるので、水膨潤性ゲル形成層のフィルム形成性を向上させるために、水膨潤性ゲル形成層にフィルム形成剤を含有させることが好ましい。この場合、水膨潤性ゲル形成層中の水膨潤性ゲル形成剤の含有量は15～70重量%であることが好ましく、フィルム形成剤の含有量は30～85重量%であることが好ましい。

#### 【0033】

水膨潤性ゲル形成層に含有されるフィルム形成剤は、フィルム形成能を有する限り、その種類は特に限定されるものでない。フィルム形成剤の具体例としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース）、アルキルセルロース（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース）、カルボキシアルキルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロース）、（メタ）アクリル酸及びそのエステル、キサンタンガム、カラギーナン、アルギン酸等が挙げられる。

#### 【0034】

フィルム形成剤は水溶性であることが好ましい。フィルム形成剤が水溶性である場合には、水膨潤性ゲル形成層に水分が浸入しやすくなり、口腔内において水膨潤性ゲル形成層の膨潤及びゲル形成を速やかに生じさせることができる。

水溶性のフィルム形成剤としては、例えば、ポリビニルアルコール；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース；メチルセルロース；ポリビニルピロリドン；キサンタンガム；カラギーナン；アルギン

酸等が挙げられる。

#### 【0035】

水膨潤性ゲル形成層には、水膨潤性ゲル形成層に適度な柔軟性を付与するために、可塑剤を含有させてもよい。可塑剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン及びソルビトール、グリセリントリアセテート、フタル酸ジエチル及びクエン酸トリエチル、ラウリル酸、ショ糖、ソルビトール等が挙げられる。

#### 【0036】

水膨潤性ゲル形成層には、薬物の味や匂いをマスキングするためのマスキング剤を含有させてもよい。水膨潤性ゲル形成層がマスキング剤を含有することによって、水膨潤性ゲル形成層による薬物の味や臭いのマスキング効果が向上させることができ、これによって服薬コンプライアンスの低下を効率よく防止することができる。マスキング剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、フマル酸等の酸味を与えるもの、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味剤、メントール、ハッカ油等の清涼化剤、天然又は合成の香料等を使用することができる。

#### 【0037】

水膨潤性ゲル形成層にフィルム形成剤としてポリビニルアルコール等が含有されている場合には、これらのフィルム形成剤がマスキング剤としての役割も果たすことができる。このように、マスキング作用を有するフィルム形成剤を使用することが好ましく、同様にマスキング作用を有する水膨潤性ゲル形成剤を使用することが好ましい。

#### 【0038】

水膨潤性ゲル形成層には、ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル等の防腐剤や、食用レーキ着色剤等の着色剤等を含有させてもよい。

これらの添加剤の混入は、一般的に、フィルム状に形成された水湿潤性ゲル形成層の強度を減少させるので、これによって水膨潤性ゲル形成層に水分が浸入しやすくなり、水膨潤性ゲル形成層に浸入した水分により水膨潤性ゲル形成剤の膨潤及びゲル形成が生じやすくなる。

#### 【0039】

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bは、投与すべき薬物を含有するとともに、熱可塑性高分子を基剤として含有する。

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物は、患者に投与すべき薬物であり、その種類は特に限定されるものではない。薬剤1が経口投与剤である場合、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物としては、例えば、中枢神経に作用する薬物として、アモバルビタール、エスタゾラム、トリアゾラム、ニトラゼパム、ペントバルビタール等の催眠薬；塩酸アミトリプチン、塩酸イミプラミン、オキサゾラム、クロルジアゼポキシド、クロルプロマジン、ジアゼパム、スルピリド、ハロペリドール等の向精神薬；トリヘキシフェニジル、レボドパ等の抗パーキンソン薬；アスピリン、イソプロピルアンチピリン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、セラペブターゼ、プロナーゼ等の鎮痛薬及び抗炎症薬；ATP、ビンボセチン等の中枢神経代謝賦活薬；呼吸器に作用する薬物として、カルボシステイン、塩酸プロムヘキシシン等の去痰薬；塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テオフィリン、硫酸テルブタリン、トラニラスト、塩酸プロカテロール、フマル酸ケトチフェン等の抗喘息薬；循環器系に作用する薬物として、アミノフィリン、ジギトキシン、ジゴキシン等の強心薬；アジマリン、ジソピラミド、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシレチン等の抗不整脈薬；亜硝酸アミル、塩酸アルブレノロール、硝酸イソソルビド、ニコランジル、オキシフェドリン、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニフェジピン、塩酸ベラパミル等の抗狭心症薬；カリジノゲナーゼ等の末梢血管拡張薬；アテノロール、カプトプリル、塩酸クロニジン、酒石酸メトプロロール、スピロノラクトン、トリアムテレン、トリクロルメチアジド、ニカルジピン、塩酸ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、塩酸プラゾシン、フロセミド、塩酸プロプラノロール、マレイン酸エナラプリル、メチルドパ、塩酸ラベタロール、レセルピン等の抗高血

圧薬；クロフィブラート、デキストラン硫酸、ニコモール、ニセリトロール等の抗動脈硬化薬；血液及び造血作用薬として、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸等の止血薬；塩酸チクロピジン、ワルファリンカリウム等の抗血栓症薬；硫酸鉄等の貧血治療薬；消化器系に作用する薬物として、アズレン、アルジオキサ、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、テプレノン、レバミピド等の抗潰瘍薬；ドンペリドン、メトクロプラミド等の制吐剤；センノシド等のしゃ下薬；消化酵素製剤；グリチルリチン、肝臓エキス製剤等の肝疾患治療薬；代謝性疾患に作用する薬物として、グリベンクラミド、クロルプロバミド、トルブタミド等の抗糖尿病薬；アロプリノール、コルヒチン等の痛風治療薬；眼科領域の薬物として、アセタゾラミド；耳鼻科領域の薬物として、塩酸ジフェニドール、メシル酸ベタヒスチン等の抗めまい薬；化学療法薬及び抗生物質として、イソニアジド、塩酸エタンブトール、オフロキサシン、ステアリン酸エリスロマイシン、セファクロル、ノルフロキサシン、ホスホマイシンカルシウム、塩酸ミノサイクリン、リファンピシン、ロキタマイシン等；抗悪性腫瘍薬として、シクロホスファミド、テガフル等；免疫抑制薬として、アザチオプリン等；ホルモン類及び内分泌治療薬として、黄体ホルモン、唾液腺ホルモン、チアマゾール、プレドニゾロン、ベタメタゾン、リオチロニン、レボチロキシン等；生体内活性物質（オータコイド）として、フマル酸クレマスチン、D-マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；アルファカルシドール、コバマミド、ニコチン酸トコフェロール、メコパラミン等のビタミン等が挙げられる。

#### 【0040】

第一薬物含有層3aに含有される薬物と第二薬物含有層3bに含有される薬物とは同一種類であってもよいし、異なる種類であってもよい。また、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bにはそれぞれ1種類の薬物のみが含有されていてもよいし、2種類以上の薬物が含有されていてもよい。

#### 【0041】

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物量は、薬物の種類等に応じて適宜調節することができる。第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物量の総和が、薬剤1の薬物含有層3に含有される薬物量となる。第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物量は、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bの通常80重量%以下、好ましくは40重量%以下、さらに好ましくは30重量%以下である。薬物量が第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bの80重量%を越えるとフィルム状製剤のフィルム強度が低下する。なお、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物量の下限値は、通常は0.001重量%程度である。

#### 【0042】

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される熱可塑性高分子は、熱可塑性を有する限り特に限定されるものではない。薬剤1が経口投与剤である場合には、熱可塑性高分子は熱可塑性高可食性分子であり、その具体例としては、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリ酢酸ビニル等が挙げられる。

#### 【0043】

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される熱可塑性高分子は同一種類であってもよいし、異なる種類であってもよい。第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bには、それぞれ1種類のみの熱可塑性高分子が含有されていてもよいし、2種類以上の熱可塑性高分子が含有されていてもよい。

#### 【0044】

第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される熱可塑性高分子の量は、熱可塑性高分子の種類等に応じて適宜調節し得るが、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bの通常20重量%以上、好ましくは40重量%以上である。熱可塑性高分子が20重量%未満であると第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bの形成が不十分となる。なお、第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される熱可塑性高分子の量の上限値は、100重量%から第一薬物含有層3a及び第二薬物含有層3bに含有される薬物の最小含有量を差し引いた値であり、薬物の種類等に応じて適宜設定される。

#### 【0045】

第一薬物含有層3 a及び第二薬物含有層3 bには、投与すべき薬物を所望の状態で薬物含有層に保持するための基剤として、熱可塑性高分子以外にも、薬学的に許容され得る賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤や、マスキング剤、着色剤等を含含有させることができる。

#### 【0046】

第一中間体1 1 a及び第二中間体1 1 bにおいて、第一機能性層2 a及び第二機能性層2 bはそれぞれ支持体4 a及び支持体4 b上に直接積層されているが、第一機能性層2 a及び第二機能性層2 bはそれぞれ支持体4 a及び4 b上に中間層を介して積層されていてもよい。また、第一中間体1 1 a及び第二中間体1 1 bにおいて、第一薬物含有層3 a及び第二薬物含有層3 bはそれぞれ第一機能性層2 a及び第二機能性層2 b上に直接積層されているが、第一薬物含有層3 a及び第二薬物含有層3 bはそれぞれ第一機能性層2 a及び第二機能性層2 b上に中間層を介して積層されていてもよい。このとき、薬物含有層3と、薬物含有層3の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層2 aと、薬物含有層3の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層2 bとからなる薬剤が製造される。

#### 【0047】

中間層の種類は特に限定されるものではなく、その具体例としては、薬物含有層、機能性層、接着剤層等が挙げられる。中間層は1種類の層からなってもよいし、2種類以上の層からなってもよい。

#### 【0048】

接着剤層に含有される接着剤は、薬学的に許容される限り特に限定されるものではなく、その具体例としては、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等のポリアクリル酸又はその薬学的に許容される非毒性塩、アクリル酸共重合体又はその薬学的に許容される塩、カルボキシメチルセルロース及びナトリウム塩等の親水性セルロース誘導体、プルラン、ポビドン、カラヤガム、ペクチン、キサンタンガム、トラガント、アルギン酸、アラビアゴム、酸性多糖類又はその誘導体若しくはその薬学的に許容される塩等が挙げられる。

薬剤1は、必要に応じて円形、楕円形、多角形等の任意の形状に打ち抜いてもよいし、スリットを入れてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0049】

以下、実施例等により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例等に限定されるものではない。

##### (1) 水膨潤性ゲル形成層形成液(塗工液A)の調製

水膨潤性ゲル形成層を形成させるために塗工液Aを調製した。調製手順は次の通りである。まず、精製水140 gを取り、その中に塩化カルシウム1.0 gを添加し、約10分間攪拌して完全に溶解させた。次いで、溶液を攪拌しながら、当該溶液にポリアクリル酸(ジュンロンPW-111(日本純薬))6 gをゆっくりと添加し、約1時間攪拌して完全に溶解させた。次いで、溶液を攪拌しながら、ポリビニルアルコール(ゴーセノールEG-05T(日本合成化学))17 gをゆっくりと添加し、70℃に加温しながら約1時間攪拌して完全に溶解させた。

なお、塩化カルシウムが電離して生じるカルシウムイオンによってポリアクリル酸は架橋され、架橋されたポリアクリル酸が水膨潤性ゲル形成剤としての役割を果たし、ポリビニルアルコールはフィルム形成剤としての役割を果たす。

#### 【0050】

##### (2) 薬物含有層形成液(塗工液B)の調製

薬物含有層を形成させるために以下の表1に示す組成の塗工液Bを調製した。調製手順は次の通りである。まず、エタノール又は酢酸エチル中にファモチジン7 g及び酸化チタン0.2 gを添加し、ホモジナイザーを用いて十分に分散させた。次いで、溶液を攪拌し

ながら、当該溶液にヒドロキシプロピルセルロース（以下「HPC」という。）（SLグレード（日本曹達））、ポリビニルピロリドン（以下「PVP」という。）（プラスドンK-29/32（ISPジャパン））、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体（以下「P(VP-VAc)」という。）（プラスドンS-630（ISPジャパン））又はポリ酢酸ビニル（以下「PVAc」という。）（ゴーセニールNZ-32（日本合成化学））15gと、グリセリン（関東化学）8gとをゆっくりと添加し、約1時間攪拌して完全に溶解させた。溶媒量は、溶液の粘度が2000～6000Pa・sとなるように適宜調節した。なお、PVP、P(VP-VAc)及びPVAcは熱可塑性高分子であるので熱融着可能である。

【0051】

【表1】

	処方1 (実施例1)	処方2 (実施例2)	処方3 (実施例3)	処方4 (比較例1, 2)
ファモチジン	7 g	7 g	7 g	7 g
酸化チタン	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g
グリセリン	8 g	8 g	8 g	8 g
エタノール	適宜	適宜	—	適宜
酢酸エチル	—	—	適宜	—
HPC	—	—	—	15 g
PVP	15 g	—	—	—
P(VP-VAc)	—	15 g	—	—
PVAc	—	—	15 g	—

【0052】

(3) 接着剤層形成液（塗工液C）の調製

接着剤層を形成させるために塗工液Cを調製した。調製手順は次の通りである。まず、酢酸エチル中にPVAc10gを添加し、約1時間攪拌して完全に溶解させた。なお、PVAcは熱可塑性高分子であるので熱融着可能である。

【0053】

〔実施例1, 2, 3〕

塗工液Aを十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が30g/m<sup>2</sup>となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、片面をシリコーン樹脂にて剥離処理をしたポリエチレンテレフタレートフィルム（リンテック株式会社製、製品名：SP-PET3801）のシリコーン樹脂剥離処理面の反対面上に展延塗布し、80℃で10分間乾燥して水膨潤性ゲル形成層を形成させた。

塗工液B（表1の処方1、処方2又は処方3）を十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が70g/m<sup>2</sup>となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、上記水膨潤性ゲル形成層上に展延塗布し、80℃で10分間乾燥して薬物含有層を形成させた。

こうして、上記ポリエチレンテレフタレートフィルム上に水膨潤性ゲル形成層及び薬物含有層が順次積層された第一中間体及び第二中間体を製造した。

次いで、100℃、1kgf/cm<sup>2</sup>、2秒間の条件にて、上記第一中間体及び第二中

間体の薬物含有層同士を熱融着させた。

こうして、上記ポリエチレンテレフタレートフィルム上に水膨潤性ゲル形成層、薬物含有層及び水膨潤性ゲル形成層が順次積層された経口投与剤を製造した。

#### 【0054】

##### 〔比較例1〕

実施例1と同様にして、片面をシリコン樹脂にて剥離処理をしたポリエチレンテレフタレートフィルム（リンテック株式会社製，製品名：SP-PET3801）のシリコン樹脂剥離処理面の反対面上に水膨潤性ゲル形成層を形成させた。

塗工液B（表1の処方4）を十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が $140\text{ g/m}^2$ となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、上記水膨潤性ゲル形成層上に展延塗布し、 $80^\circ\text{C}$ で20分間乾燥して薬物含有層を形成させた。

塗工液Aを十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が $30\text{ g/m}^2$ となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、上記薬物含有層上に展延塗布し、 $80^\circ\text{C}$ で15分間乾燥して水膨潤性ゲル形成層を形成させた。

こうして、上記ポリエチレンテレフタレートフィルム上に水膨潤性ゲル形成層、薬物含有層及び水膨潤性ゲル形成層が順次積層された経口投与剤を製造した。

#### 【0055】

##### 〔比較例2〕

実施例1と同様にして、片面をシリコン樹脂にて剥離処理をしたポリエチレンテレフタレートフィルム（リンテック株式会社製，製品名：SP-PET3801）のシリコン樹脂剥離処理面の反対面上に水膨潤性ゲル形成層を形成させた。

塗工液B（表1の処方4）を十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が $70\text{ g/m}^2$ となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、上記水膨潤性ゲル形成層上に展延塗布し、 $80^\circ\text{C}$ で10分間乾燥して薬物含有層を形成させた。

塗工液Cを十分に脱泡した後、乾燥後の塗布量が $10\text{ g/m}^2$ となるようにギャップを調整したアプリケーションターを用いて、上記薬物含有層上に展延塗布し、 $80^\circ\text{C}$ で3分間乾燥して接着剤層を形成させた。

こうして、上記ポリエチレンテレフタレートフィルム上に水膨潤性ゲル形成層、薬物含有層及び接着剤層が順次積層された第一中間体及び第二中間体を製造した。

次いで、 $100^\circ\text{C}$ 、 $1\text{ kgf/cm}^2$ 、2秒間の条件にて、上記第一中間体及び第二中間体の接着剤層同士を熱融着させた。

こうして、上記ポリエチレンテレフタレートフィルム上に水膨潤性ゲル形成層、薬物含有層、接着剤層、薬物含有層及び水膨潤性ゲル形成層が順次積層された経口投与剤を製造した。

実施例1～3及び比較例1～2における薬物の加熱時間（秒）、総工程数及び薬物含有層が加熱される工程数を表2に示す。

#### 【0056】

【表 2】

	薬物の加熱時間（秒）	総工程数	薬物含有層が加熱される工程数
比較例 1	2 1 0 0	3	2
比較例 2	1 0 8 2	7	3
実施例 1	9 0 2	5	2
実施例 2	9 0 2	5	2
実施例 3	9 0 2	5	2

## 【0057】

なお、総工程数の内訳は、比較例 1（3 工程）については、水膨潤性ゲル形成層の形成工程が 2 工程、薬物含有層の形成工程が 1 工程であり、比較例 2（7 工程）については、第一中間体の製造工程（水膨潤性ゲル形成層の形成工程、薬物含有層の形成工程及び接着剤層の形成工程）が 3 工程、第二中間体の製造工程（第一中間体の製造工程と同様）が 3 工程、第一中間体と第二中間体との熱融着工程が 1 工程であり、実施例 1～3（5 工程）については、第一中間体の製造工程（水膨潤性ゲル形成層の形成工程及び薬物含有層の形成工程）が 2 工程、第二中間体の製造工程（第一中間体の製造工程と同様）が 2 工程、第一中間体と第二中間体との熱融着工程が 1 工程である。

また、薬物含有層が加熱される工程数の内訳は、比較例 1（2 工程）については、薬物含有層の形成工程（1 工程）、薬物含有層上への水膨潤性ゲル形成層の形成工程（1 工程）であり、比較例 2（3 工程）については、薬物含有層の形成工程（1 工程）、薬物含有層上への接着剤層の形成工程（1 工程）、第一中間体と第二中間体との熱融着工程（1 工程）であり、実施例 1～3 については、薬物含有層の形成工程（1 工程）、第一中間体と第二中間体との熱融着工程（1 工程）であるが、薬物含有層が加熱される時間は実施例 1～3の方が比較例 1 及び 2 よりも短くなっている。

## 【図面の簡単な説明】

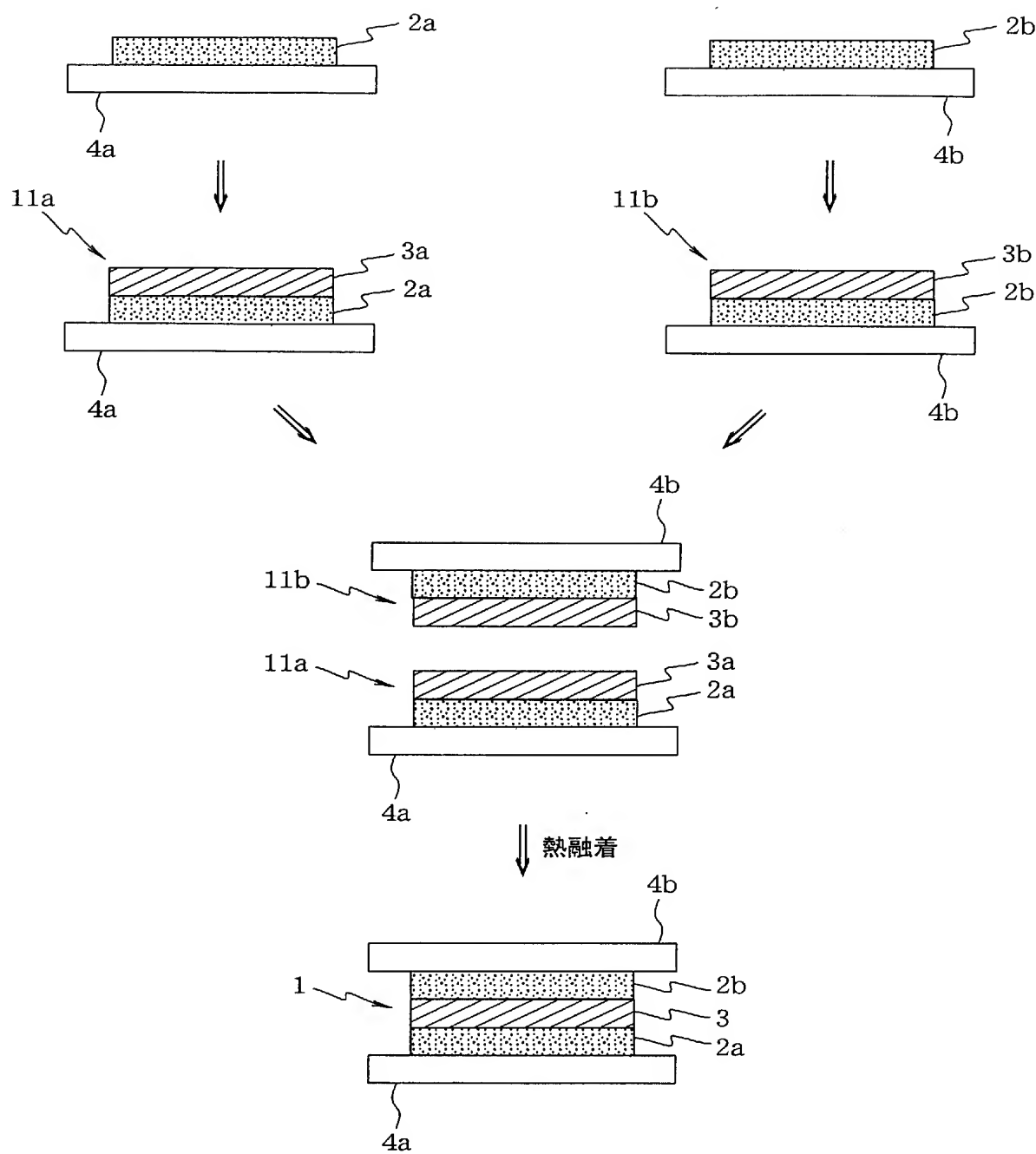
## 【0058】

【図 1】本発明の薬剤の製造方法における各工程を説明する模式図である。

## 【符号の説明】

## 【0059】

- 1・・・薬剤
- 1 1 a・・・第一中間体
- 1 1 b・・・第二中間体
- 2 a・・・第一機能性層
- 2 b・・・第二機能性層
- 3・・・薬物含有層
- 3 a・・・第一薬物含有層
- 3 b・・・第二薬物含有層





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物含有層と、薬物含有層の一方の側に直接又は中間層を介して積層された第一機能性層と、薬物含有層の他方の側に直接又は中間層を介して積層された第二機能性層とを有する薬剤の製造方法であって、薬物に対する加熱時間を出来る限り短くし、さらに薬剤の製造に要する工程数を出来る限り少なくした薬剤の製造方法を提供する。

【解決手段】

熱可塑性高分子を基剤として含有する第一薬物含有層 3 a と、第一薬物含有層 3 a の一方の側に積層された第一機能性層 2 a とを有し、第一薬物含有層 3 a の他方の側が露出した第一中間体 1 1 a を準備し、熱可塑性高分子を基剤として含有する第二薬物含有層 3 b と、第二薬物含有層 3 b の一方の側に積層された第二機能性層 2 b とを有し、第二薬物含有層 3 b の他方の側が露出した第二中間体 1 1 b を準備し、第一中間体 1 1 a の第一薬物含有層 3 a と第二中間体 1 1 b の第二薬物含有層 3 b とを熱融着させる。

【選択図】 図 1

## 出願人履歴

0 0 0 1 0 2 9 8 0

19900813

新規登録

東京都板橋区本町 2 3 番 2 3 号

リンテック株式会社